На правах рукописи

МАРКЕВИЧ

Павел Сергеевич

НАУЧНОЕ ОБОСНОВАНИЕ И РЕАЛИЗАЦИЯ СИСТЕМНОЙ МОДЕЛИ КОМПЛЕКСНОГО ХИРУРГИЧЕСКОГО ЛЕЧЕНИЯ ПАЦИЕНТОВ С НЕЙРОПАТИЧЕСКОЙ ФОРМОЙ СИНДРОМА ДИАБЕТИЧЕСКОЙ СТОПЫ И ПОЛИРЕЗИСТЕНТНОЙ РАНЕВОЙ ИНФЕКЦИЕЙ

Специальность 3.1.9. – Хирургия

АВТОРЕФЕРАТ
диссертации на соискание ученой степени
доктора медицинских наук

г. Москва - 2026

Работа выполнена в Федеральном государственном бюджетном учреждении «Национальный медицинский исследовательский центр высоких медицинских технологий им. А.А. Вишневского" Министерства обороны Российской Федерации.

Научный консультант:
Есипов Александр Владимирович – доктор медицинских наук, профессор.

Официальные оппоненты:
Бубнова Наталья Алексеевна – доктор медицинских наук, профессор, ФГБОУ ВО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И.П. Павлова» Минздрава России, кафедра общей хирургии, заведующая кафедры.
Мельников Владимир Витальевич – доктор медицинских наук, профессор, ФГБОУ ВО «Астраханский государственный медицинский университет» Минздрава России, кафедра общей хирургии с курсом последипломного образования, заведующий кафедры.
Толостокоров Александр Сергеевич – доктор медицинских наук, профессор, ФГБОУ ВО «Саратовский государственный медицинский университет имени В.И. Разумовского» Минздрава России, кафедра факультетской хирургии и онкологии, профессор кафедры.

Ведущая организация: Федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр хирургии имени А.В. Вишневского» Минздрава России.

Защита состоится «__» _____ 2027 г. в 12-00 часов на заседании объединенного диссертационного совета 99.1.012.02, созданного на базе ГБУЗ МО "Московский областной научно-исследовательский клинический институт им. М.Ф. Владимирского" и ФГБУ «Национальный медико-хирургический центр им. Н.И. Пирогова» Минздрава России, по адресу: 105203, г. Москва, ул. Нижняя Первомайская, 70.

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке Института усовершенствования врачей ФГБУ «НМХЦ им. Н.И. Пирогова» Минздрава России, по адресу: 105203, г. Москва, ул. Нижняя Первомайская, 65 и на сайте www.pirogov-center.ru.

Автореферат разослан «___ » _____ 2026 г.

Ученый секретарь объединенного диссертационного совета
доктор медицинских наук, профессор Матвеев Сергей Анатольевич

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКАРАБОТЫ

Актуальность темы исследования

Среди хронических осложнений сахарного диабета (СД) синдром диабетической стопы (СДС) занимает особое место, оказывая значительное влияние, как на качество жизни пациентов, так и на социально-экономические аспекты (Мкртумян А., 2024). Трофические язвы (ТЯ) при СДС развиваются у 15-34% пациентов. При этом инфекционные осложнения поражают около 50% больных, и из них 20% требуют госпитализации. Согласно оценкам экспертов 15-20% госпитализированных пациентов сталкиваются с необходимостью ампутации конечности. Эти данные подчеркивают важность своевременной диагностики, профилактики и комплексного подхода к лечению СДС (Шевченко Ю. Л. и соавт., 2014; Armstrong D.G. et al., 2023). По данным российского регистра частота ампутаций нижних конечностей у больных СД составляет 0,76 - 18,2 случая на 1000 пациентов, в среднем - 6,4 случая на 1000 больных. Доля больших ампутаций достигает 48,9 - 60%. Существенной проблемой остаётся высокая частота рецидивов язвенных дефектов: даже после успешного заживления язва повторно формируется примерно у 30% пациентов за 3 года и у 50% - в течение 5 лет (Галстян Г.Р. и соавт., 2018; Бубнова Н.А. и соавт., 2025).

В патогенезе ТЯ при СДС лежит взаимодействие 3 патологических компонентов: ишемия, нейропатия и инфекция (A. J. Boulton et al., 2008). Среди грамположительной флоры, выделенной у пациентов с ТЯ СДС, во всем мире наиболее часто встречается *Staphylococcus aureus*, а наиболее часто выделяемыми грамотрицательными бактериями считаются *Pseudomonas (spp.), E. coli, Proteus spp., Enterobacter spp. и Citrobacter spp.* (Jai S. K. et al., 2017; Saseedharan S. et al., 2018).

Отсутствие единых патогенетически обоснованных подходов к лечению гнойных осложнений СДС диктует необходимость разработки новых комплексных алгоритмов (Hawkins B. K. et al., 2022; Senneville É. et al., 2023).

Исследования, посвященные изучению инфекций СДС, вызванных ПРМ, указывают на более высокий риск ампутаций и летальности (А. Б. Земляной и соавт., 2018). Так, работа C. Tascinietal продемонстрировала, что колонизация *Klebsiella spp.*, продуцирующей карбапене-

мазы, является значительным фактором риска смертности у пациентов с СДС. Кроме того, метициллин-резистентный *Staphylococcus aureus* (*MRSA*) ассоциирован высокой частотой повторных госпитализаций, а присутствие *Acinetobacter spp. и Klebsiella spp*. в инфицированных язвах связано с более высокой вероятностью высоких ампутаций (N. A. Cardoso et al., 2017).

Современное лечение раневой инфекции СДС требует пересмотра традиционной лечебной тактики, особенно при формировании ПРМ (Lipsky B. A. et al., 2016). В этих условиях особое значение приобретают физические методы воздействия на раневой процесс, включая технологии, способные эффективно воздействовать на ПРМ и биопленки (Zubair M., 2022). Перспективным направлением коррекции гемодинамических нарушений при СДС может рассматриваться применение малоинвазивных эндовенозных технологий, направленных на устранение патологического венозного рефлюкса и снижение венозной гипертензии (Cai P.L. et al., 2023). Дополнительным инструментом индивидуализации противомикробного лечения становится таргетная бактериофаготерапия, выбор которой может осуществляться с учетом видового состава возбудителей и характера их лекарственной устойчивости (Ghanaim A. M. et al., 2023).

Результат лечения определяется одновременным влиянием микробной нагрузки, состояния местного кровообращения, системных метаболических нарушений, характера хирургической тактики и адекватности противомикробной терапии. Это послужило основанием для формирования принципиально иного подхода, предполагающего объединение разнородных лечебных воздействий в последовательную клиническую стратегию, адаптированную к особенностям конкретного пациента.

Цель исследования

Разработать и обосновать создание системной модели комплексного лечения гнойных осложнений синдрома диабетической стопы, обусловленных полирезистентной инфекцией, основанной на интеграции современных антимикробных, физических и хирургических методов лечения с созданием организационно-методической системы преемственности медицинской помощи на догоспитальном, госпи-

тальном и послегоспитальном этапах и направленной на улучшение результатов лечения.

Задачи исследования:

1. Изучить видовой состав и структуру микробного пейзажа инфекционных осложнений синдрома диабетической стопы и охарактеризовать основные генетические маркеры антибиотикорезистентности, установить факторы риска развития полирезистентной раневой инфекции у больных с синдромом диабетической стопы.
2. Разработать и оценить клиническую и микробиологическую эффективность персонализированного подхода к бактериофаготерапии в составе комплексного лечения полирезистентной раневой инфекции у пациентов с синдромом диабетической стопы с учётом ограничений метода (лизогенный эффект, отсутствие чувствительных фагов).
3. Научно обосновать оптимальные режимы применения низкотемпературной аргоновой плазмы в комплексном лечении инфицированных диабетических ран/язв на основе изучения её антимикробного действия на клинические штаммы ESKAPE-патогенов in vitro, влияния на пролиферацию фибробластов и репаративные процессы in vitro, а также клинической эффективности при лечении пациентов с СДС и полирезистентной инфекцией.
4. Изучить патогенетическую роль венозной дисфункции в развитии гнойно-некротических осложнений синдрома диабетической стопы, обусловленных полирезистентной инфекцией, оценить эффективность её коррекции эндовенозной лазерной коагуляции в сочетании с метаболической терапией цитофлавином на основании динамики показателей венозной гемодинамики, оксидативного стресса, микробной обсеменённости и динамики раневого процесса.
5. Разработать алгоритм комплексного хирургического лечения полирезистентной раневой инфекции у больных с синдромом диабетической стопы, интегрирующий антимикробную деконтаминацию, коррекцию венозного кровотока и метаболическую поддержку и оценить его клиническую эффективность по частоте органосохраняющих вмешательств, срокам подготовки к восстановительным операциям и ближайшим результатам лечения.
6. Оценить отдалённые результаты комбинированного лечения пациентов с синдромом диабетической стопы, осложнённым полирези-

стентной раневой инфекцией с применением эндовенозной лазерной коагуляции и метаболической терапии цитофлавином по динамике клинических проявлений хронической венозной недостаточности, показателей венозной гемодинамики, прооксидантно-антиоксидантного статуса, гликемического контроля и частоте рецидивов трофических язв в течение года наблюдения.

7. Разработать организационно-методические модели взаимодействия между догоспитальным, госпитальным и послегоспитальным этапами медицинской помощи, направленные на обеспечение преемственности лечения пациентов с синдромом диабетической стопы и полирезистентной инфекцией, а также снижение частоты рецидивов и ампутаций.

Научная новизна исследования

Впервые разработана и клинически апробирована системная модель комплексного хирургического лечения пациентов с нейропатической формой синдрома диабетической стопы, осложнённой полирезистентной раневой инфекцией, ключевой особенностью которой является сквозной характер, обеспечивающий преемственность лечебно-диагностического процесса на всех этапах – от первичного амбулаторного скрининга до стационарного лечения и послегоспитального наблюдения.

Впервые на основании комплексного изучения видового состава микрофлоры, генетических детерминант антибиотикорезистентности и факторов риска формирования полирезистентной инфекции обоснован переход от эмпирической антимикробной терапии к персонализированным таргетным стратегиям, включающим бактериофаготерапию и низкотемпературную аргоновую плазму. Персонализированный подбор бактериофагов обеспечивает снижение микробной обсеменённости и полную эрадикацию возбудителей у 68% больных. Бактерицидный режим низкотемпературной аргоновой плазмы (10 см, 15 секунд) обеспечивает эффективность эрадикации 99,99–100% госпитальных полирезистентных штаммов, а репаративный режим (25 см, 15 секунд) стимулирует пролиферацию фибробластов, что в комплексе обусловливает ускоренное очищение ран, купирование воспаления и активацию репаративной регенерации.

Впервые обоснована патогенетическая значимость нарушений венозной гемодинамики в поддержании хронического течения раневого процесса и доказано, что коррекция гемодинамически значимой венозной недостаточности методом эндовенозной лазерной коагуляции в сочетании с метаболической терапией цитофлавином обеспечивает синергический эффект: восстановление венозного оттока, потенцирует эрадикацию полирезистентной микрофлоры, компенсацию оксидативного стресса.

Впервые разработан и клинически обоснован комплексный алгоритм органосохраняющего хирургического лечения, применение которого сопровождается статистически значимым изменением структуры первичных хирургических вмешательств в пользу органосохраняющих резекций, снижением суммарной частоты ампутаций, потребности в повторных хирургических вмешательствах, увеличением доли ранних восстановительных вмешательств и сокращением продолжительности госпитализации (на 21,0%; $p<0,001$).

Реализация разработанного комплексного подхода обеспечивает устойчивое улучшение отдалённых результатов: снижение кумулятивной частоты рецидивов к концу года наблюдения ($p=0,001$), и увеличением доли пациентов с безрецидивным течением ($p<0,001$).

Впервые научно обоснована организационно-методическая модель преемственного оказания медицинской помощи, учитывающая совокупность клинических, инфекционных, метаболических и медико-социальных факторов риска. На этой основе разработана дифференцированная трёхуровневая маршрутизация пациентов, предусматривающая мультидисциплинарное взаимодействие, персональное сопровождение пациентов с неблагоприятным медико-социальным профилем и проактивное послегоспитальное наблюдение, обеспечивающие более чем двукратное снижение частоты рецидивов по сравнению со стандартной тактикой.

Научная новизна исследования определяется не только разработкой отдельных лечебных технологий, но и их объединением в единую клинико-организационную систему, обеспечивающую персонализацию лечения на всех этапах оказания помощи – от микробиологической верификации и выбора антимикробной стратегии до коррекции венозных и метаболических нарушений, органосохраняющего хирур-

гического лечения и профилактики рецидивов, что позволило перейти от преимущественно реактивной тактики ведения пациентов с осложнённым СДС к дифференцированной системе лечения и наблюдения, ориентированной на сохранение конечности, снижение повторных вмешательств и предупреждение рецидивирования заболевания.

Практическая значимость работы

Практическая значимость исследования определяется формированием и клинической апробацией целостной системной модели помощи пациентам с нейропатической формой синдрома диабетической стопы, осложнённой полирезистентной раневой инфекцией, обеспечивающей переход от реактивной хирургической тактики к проактивному устранению полирезистентной инфекции и управлению раневым процессом на всех этапах оказания медицинской помощи.

Разработан комплексный алгоритм лечения, интегрирующий персонализированную антимикробную деконтаминацию (бактериофаготерапию с учетом чувствительности и дифференцированные режимы низкотемпературной аргоновой плазмы), коррекцию венозного стаза (ЭВЛК) и метаболическую поддержку (цитофлавин). Практическая ценность алгоритма заключается в создании условий для перехода к органосохраняющей хирургии.

На основе выявленных медико-социальных детерминант создана организационно-методическая модель преемственной помощи, базирующаяся на дифференцированной трёхуровневой маршрутизации. Внедрение проактивного послегоспитального мониторинга позволяет трансформировать эпизодическое наблюдение в непрерывную систему вторичной профилактики, что обеспечивает значимое снижение частоты рецидивов трофических язв и повторных госпитализаций.

Результаты исследования формируют научно-обоснованную базу для актуализации федеральных клинических рекомендаций по ведению пациентов с синдромом диабетической стопы, осложнённым полирезистентной раневой инфекцией. Методологические подходы и клинические данные диссертации могут быть использованы в системе последипломного образования хирургов, эндокринологов, инфекционистов и специалистов организационно-методического профиля.

Основные положения, выносимые на защиту:

1. Полирезистентная рецидивирующая раневая инфекция при синдроме диабетической стопы характеризуется полимикробным спектром с доминированием резистентных грамположительных (*Staphylococcus aureus*) и грамотрицательных микроорганизмов (*Klebsiella pneumoniae, Pseudomonas aeruginosa, Acinetobacter baumannii*), обладающих множественной фенотипической и генетически обусловленной устойчивостью к антибактериальным препаратам. Ведущими независимыми факторами риска её формирования являются рецидивирующее течение язвенного процесса, отсутствие специализированного наблюдения, предшествующая нерациональная антибиотикотерапия и длительный язвенный анамнез. Это обосновывает необходимость персонализированного подхода к антибактериальной терапии и разработки новых стратегий лечения, направленных на преодоление антибиотикорезистентности.

2. Персонализированная антимикробная деконтаминация, интегрирующая бактериофаготерапию и низкотемпературную аргоновую плазму, обеспечивает преодоление полирезистентности возбудителей при синдроме диабетической стопы. Персонализированная бактериофаготерапия (с эффективностью подбора фагов в 73% случаев и достижением полной эрадикации возбудителя у 68% пациентов).

3. Экспериментально и клинически обоснованы дифференцированные режимы низкотемпературной аргоновой плазмы: бактерицидный (10 см, 15 секунд; эффективность эрадикации 99,99–100%) и репаративный (25 см, 15 секунд) и сопровождается статистически значимым снижением воспалительных маркеров и активацией репаративных процессов.

4. Коррекция гемодинамически значимой венозной недостаточности методом эндовенозной лазерной коагуляции в сочетании с метаболической модуляцией цитофлавином обеспечивает синергический терапевтический эффект при нейропатической форме синдрома диабетической стопы и полирезистентной инфекции. Устранение патологического венозного рефлюкса не только восстанавливает магистральный венозный отток, но и за счёт улучшения микроциркуляции способствует эрадикации полирезистентной микрофлоры и купированию системного воспаления. Дополнительное включение цитофлавина

компенсирует тканевый оксидативный стресс (снижение МДА в 2,07 раза), что в совокупности ускоряет переход раневого процесса в фазу репарации.

5. Разработаный алгоритм комплексного хирургического лечения гнойных осложнений при синдроме диабетической стопы, интегрирующий антимикробную деконтаминацию (таргетную фаготерапию, низкотемпературную аргоновую плазму), коррекцию венозного кровотока и метаболическую поддержку обеспечивает переход к органосохраняющей хирургической стратегии.

Алгоритм комплексного хирургического лечения обеспечивает выполнение реконструктивных вмешательств в более раннем периоде. Это сопровождается сокращением продолжительности госпитализации на 21,0% ($p<0,001$).

6. Разработанный алгоритм комбинированного лечения больных с синдромом диабетической стопы и полирезистентной инфекцией обеспечивает статистически значимое улучшение отдалённых результатов по сравнению со стандартной терапией.

7. Разработана и научно обоснована организационно-методическая модель преемственной медицинской помощи пациентам с синдромом диабетической стопы, осложнённым полирезистентной раневой инфекцией, основанная на дифференцированной трёхуровневой маршрутизации с учётом клинических и медико-социальных факторов риска, мультидисциплинарном взаимодействии, персональном сопровождении социально дезадаптированных пациентов и проактивном послегоспитальном мониторинге.

Предложенный системный подход, сочетающий клинические инновации и оптимизированную организацию, повышает эффективность лечения и демонстрирует экономическую целесообразность.

Апробация работы

Основные положения диссертации доложены и обсуждены на: «I, II, III Вишневских чтениях» (Москва, 2021, 2022, 2023, 2024, 2025), Научно-практической конференции «Джанелидзевские чтения-2023» (Санкт-Петербург, 2023) Всероссийском Междисциплинарном Конгрессе «Современная медицина – новые реалии в меняющемся мире» (Москва, 2023), в рамках Научно-деловой программы Международного военно-морского салона «Проблема хирургической инфекции и

пути ее решения» (Кронштадт, 2023), в рамках военно-технического форума «Хирургическая инфекция и сепсис: проблемы и пути их решения в условиях проведения СВО» («АРМИЯ-2023» Кубинка, 2023), Всероссийской научно-практической конференции с международным участием «Ожоги: диагностика, лечение, реабилитация» (Махачкала, 2023), Круглом столе в рамках Военно-Морского Салона г. Кронштадт (2024), Конгрессе с международным участием «Контроль и профилактика инфекций, связанных с оказанием медицинской помощи» (Москва, 2024), Научно-практической конференции XIII конгресса ТП «ФОТОНИКА», (Москва, Экспоцентр, 2025), Межрегиональной научно-практической конференции с международным участием «Современные технологии лечения повреждений мягких тканей и костных структур различного генеза», Центр Сириус, (Сочи, 2025); VI Международной научно-практической конференции по вопросам противодействия инфекционным заболеваниям (Санкт-Петербург, 2026).

Публикации

По материалам диссертации опубликовано 39 научных работ, из них – 27 статей в периодических изданиях, рекомендованных ВАК Минобрнауки РФ, зарегистрированы в Роспатенте и получены 2 патента на изобретения.

Объем и структура работы

Диссертация изложена на 360 страницах компьютерного текста и состоит из введения, обзора литературы, материалов и методов исследований, 9 глав, отражающих результаты собственных исследований и их обсуждение, заключения, выводов, практических рекомендаций, списка литературы, включающего 236 источников, из которых 172 – на иностранных языках. Работа иллюстрирована 78 таблицами, 64 рисунками и 5 микрофотографиями.

Личный вклад автора

Идентификация публикаций специалистов по теме исследования, обработка их содержания и подготовка аналитического обзора собранной информации; составление программы исследования и его дизайна; разработка карты обработки данных, содержащихся в медицинских документах со стандартным набором анализируемых параметров; сбор базы данных и многокомпонентный их анализ; непосредственное

участие в обследовании и, в том числе, оперативном лечении пациентов, включенных в группы исследования; статистическая обработка результатов исследования.

ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

Материалы и методы исследований

Под наблюдением находились 507 пациентов с диагнозом СДС, осложненный ТЯ, которые проходили лечение в филиале № 3 ФГКУ «321 ВКГ» Минобороны России в период с 2006 по 2016 г., ФГБУ «НМИЦ ВМТ им. А.А. Вишневского» Минобороны России с 2016 г. по 2024 г. Возрастной диапазон обследуемых больных был от 35 до 72 лет. Все пациенты были разделены на 2 группы: основная группа (ОГ) – 257 пациентов, у которых по результатам микробиологического посева из ТЯ подтверждена ПРМ не менее 10^5 КОЕ/л (ПРМ+), и группа сравнения (ГС) общей численностью 250 человек, у которых из ТЯ ПРМ не высевалась (ПРМ–).

Регистрация полученных в ходе исследований количественных и качественных показателей осуществлялась в виде персональных информационно-регистрационных карт (ИРК), которые велись по каждому пациенту, принимающему участие в исследовании.

Критерии включения участников исследования: наличие гнойно-некротической раны на фоне СДС; площадь раны 4 $см^2$ и более; нейропатическая инфицированная форма СДС.

Критерии исключения участников исследования: площадь раны менее 4 $см^2$; сопутствующие хронические заболевания в стадии декомпенсации (хроническая обструктивная болезнь легких, цирроз печени и т.д.); стеноз артерий 65% и более, наличие окклюзий артерий нижних конечностей; наличие воспалительных заболеваний вирусного происхождения (ВИЧ, гепатит, грипп и т.д.); сепсис (полиорганная недостаточность).

Во всех случаях диагностирована нейропатическая инфицированная форма СДС. По полу и возрасту группы были сопоставимы по основным характеристикам. В группе ПРМ+ женщины составляли 60,3% (155 из 257), в группе ПРМ− - 61,2% (153 из 250). Наиболее многочисленной возрастной категорией в обеих группах были пациенты 51–60 лет - соответственно 34,2% (88 человек) и 31,6% (79 человек).

СД 2 типа диагностирован у 61,0% обследованных, I типа - у 39,0%. При поступлении декомпенсация заболевания выявлена у 374 (73,8%) пациентов; в группе ПРМ+ её частота составила 79,7% (205 пациентов), в группе ПРМ− - 67,6% (169 пациентов). Субкомпенсация наблюдалась соответственно у 20,3% и 32,4% больных. Таким образом, пациенты с ПРМ+ характеризовались более высокой частотой декомпенсации СД.

Проведенный анализ степени инфекционного процесса по классификации WIFI. Среди 507 обследованных пациентов инфекционный процесс II степени был диагностирован в 45,6% случаев (n=231), тогда как III степень - в 54,4% (n=276), что свидетельствует о преобладании более тяжелых форм инфекционного поражения.

В ОГ преобладали случаи III степени (61,9%, n=159), тогда как II степень была выявлена лишь у 38,1% пациентов (n=98). В ГС чаще регистрировалась II степень инфекционного процесса (53,2%, n=133), а III степень отмечалась в 46,8% случаев (n=117).

Характеристика методов исследования

Основной объём специальных исследований составили микробиологическая идентификация возбудителей и определение их чувствительности к АБ, индивидуальный подбор БФ, оценка эффективности НТАП, исследование площади ТЯ, дуплексное сканирование вен нижних конечностей и определение ТБК-активных продуктов. Микробиологическое исследование выполнено у всех 507 пациентов; индивидуальный подбор БФ проведён у 189 (37,3%), исследование воздействия НТАП - у 45 (9,0%), оценка клинической эффективности ЭВЛК - у 369 (72,3%), измерение площади язв - у 507 (100%), УЗ сканирования сосудов нижних конечностей - у 433 (85,4%), определение ТБК-активных продуктов - у 367 (72,4%).

Методика микробиологического выявления ПРМ. Микробиологическое исследование включало выделение чистых культур возбудителей из раневого материала, их идентификацию методом время пролётной масс-спектрометрии с матрично-ассоциированной лазерной десорбцией/ионизацией (MALDI-TOF MS) с использованием анализаторов BactoSCREEN и Microflex, а также автоматизированной системы Vitek 2 compact. Чувствительность микроорганизмов к антимикробным препаратам определяли диско-диффузионным методом и на ав-

томатизированной системе Vitek 2 compact. На основании результатов определения чувствительности выявляли поли- и панрезистентные штаммы.

Методика проведения индивидуального подбора БФ к ПРМ. Подбор активного бактериофага к штаммам производился на базе КДЦ МНИИЭМ им. Г.Н. Габричевского. ТБФТ проводили после идентификации возбудителя и определения его чувствительности к БФ. Чувствительность бактериальных культур определяли методом спот-теста, при необходимости - модифицированным методом Грациа. При наличии литической активности подбирали индивидуальный препарат или фаговый коктейль. Местную терапию осуществляли после санации раневой поверхности раствором натрия хлорида с последующим нанесением подобранного БФ; контрольный бактериологический посев выполняли после курса лечения.

Оценка выживаемости патогенных микроорганизмов ESKAPE после воздействия факторов НТАП. Объект исследования: штаммы из группы ESKAPE патогенов, выделенных от пациентов *Kl. pneumoniae, P. aeruginosa, A. baumannii, Escherichia coli,* грамположительные бактерии *MRSA S. aureus, Ent. faecalis, Ent. faecium,* обладающих множественной устойчивостью к антибактериальным препаратам по системе EUKAST, дрожжеподобных грибов *C. albicans*, выделенных от пациентов с раневой поверхности, и эталонные музейные культуры *E. coli* ATCC 10536, *Kl. pneumoniae subsp. pneumoniae ATCC 700603, S. aureus 906, P. aeruginosa ATCC 10145, E. faecalis ATCC 29212, E. faecium 9/63, грибы C. albicans 24433 ATCC*.

В исследовании использовали плазменно-дуговую установку «Плазморан». Экспериментальную оценку антимикробного действия НТАП проводили на штаммах микроорганизмов группы ESKAPE, а также *C.albicans*. Режимы с учетом расстояния до объекта (L) включали: 10, 15 и 20 см и времени воздействия 15, 30, 45 сек для бактерий и 30, 45 и 60 сек для грибов.

Клиническое применение НТАП осуществляли в дифференцированных режимах: бактерицидном и репаративном. Критерием антимикробной активности образцов считали снижение не менее чем на 99,99 % роста через 24 – 48 ч.

Методика проведения ЭВЛК лазерным аппаратом «ИРЭ-ПОЛЮС». Коррекцию венозной гемодинамики выполняли методом ЭВЛК БПВ под УЗ-контролем. Всем пациентам ОГ проведена ЭВЛК БПВ под тумесцентной анестезией, результатом которой явилось устранение патологического вертикального рефлюкса крови в пораженной конечности. Оперативное лечение проводили лазерным аппаратом с длиной волны 1560 нм под УЗИ наведением. Суммарная энергия зависела от диаметра БПВ и составляла от 80 до 120 Дж. Эффективность коррекции оценивали по показателям венозной гемодинамики, включая диаметр вен, Vmean и Vvol, а также по динамике клинических проявлений венозной недостаточности.

Методика выполнения дуплексного сканирования вен нижних конечностей. При дуплексном сканировании оценивали состояние венозной системы нижних конечностей. Ультразвуковое исследование выполнялось на аппарате «Logic5» (Япония). Оценивали состоятельность остиального клапана, наличие вертикального рефлюкса по большой и малой подкожным венам, диаметр вен, среднюю и объёмную скорость кровотока.

Методика определения активных продуктов ПОЛ. Для оценки состояния системы перекисного окисления липидов исследовали содержание МДА и активность каталазы. Концентрацию МДА определяли тиобарбитуровым по методике И.Д. Стальной и Т.Г. Гаришвили, 1977. В комплексное лечение пациентов ОГ включали метаболическую терапию цитофлавином. Эффективность лечения оценивали по динамике показателей оксидативного стресса, венозной гемодинамики, микробной обсеменённости и состояния раневого процесса.

Методика определения площади ТЯ. Площадь ТЯ определяли с помощью поверхностного измерения кожных повреждений. С использованием миллиметровой бумаги для точного расчета площади язвенной поверхности.

Методы статистической обработки данных. Полученные в исследовании данные подвергались статистической обработке с использованием программы «Statistica v.10.0».

Результаты собственных исследований

1. Изучение распространения ПРМ от пациентов с СДС ПРМ+

1.1. Особенности микробного пейзажа

В исследование включены 507 пациентов с СДС, в том числе 257 пациентов ОГ с ПРМ+ и 250 пациентов ГС ПРМ–. Микробиологическое исследование выполняли с использованием биоптатов тканей раны. У пациентов ОГ выявлено преобладание Г-микрофлоры: 135 (52,5%) против 30 (12%) в ГС (p=0,00001). Г+ микроорганизмы, напротив, чаще выделялись у пациентов ГС - 220 (88%) против 122 (47,5%) в ОГ (p=0,003). В ОГ идентифицировано 29 видов микроорганизмов, в ГС - 22 вида. В структуре Г+ микрофлоры ОГ преобладал *S. aureus* - 66 (25,7%) изолятов против 32 (13%) в ГС (p=0,003). В ГС чаще выделялись *S. epidermidis* - 90 (36,1%) против 16 (6,2%) (p=0,0002) и *Ent. faecalis* - 63 (25%) против 12 (4,7%) (p=0,001). Среди Г- микроорганизмов в ОГ преобладали представители порядка *Enterobacterales* - 70 (27,2%) и неферментирующие Г- бактерии - 65 (25,3%). В ГС - 20 (8%) и 20 (8%) (p=0,0001 и p=0,0002 соответственно). Видовая структура Г- микрофлоры ОГ характеризовалась высокой частотой выделения *Kl. pneumoniae* - 62 (24,1%) против 7 (2,8%) в ГС (p=0,00001), *E. coli* - 22 (8,6%) против 1 (0,4%) (p=0,001), *A. baumannii* - 28 (11%) против 2 (0,8%) (p=0,0001) и *P. aeruginosa* - 37 (14,4%) против 18 (7,2%) (p=0,0035). Полученные данные характеризуют микробиологический профиль ПРМ+ как преимущественно Г-. Исследование АБ-резистентности выявило выраженную устойчивость Г+ штаммов ОГ. У 82 (100%) изолятов *Staphylococcus spp.* отмечалась устойчивость к бензилпенициллину и оксациллину; к эритромицину и линкомицину - у 75 (90,9%), к гентамицину - у 67 (81,8%), к ципрофлоксацину и моксифлоксацину - по 31 (37,9%). Устойчивость к ванкомицину выявлена у 36 (43,9%) изолятов, к линезолиду - у 12 (15,2%). При ПЦР-исследовании ген mecA обнаружен у всех исследованных изолятов *Staphylococcus spp.* В ГС устойчивость к АБ 2 линии практически не выявлялась; резистентность к ципрофлоксацину составила 4 (3,6%).

У изолятов *Enterobacterales* ОГ также зарегистрирован высокий уровень АБ-резистентности. Устойчивость к амоксиклаву выявлена у 84 (89%) штаммов, к гентамицину - у 71 (75,5%), к цефоперазо-

ну/сульбактаму - у 70 (74,4%), к меропенему и тигециклину - по 67 (71,3%), к амикацину - у 53 (56%). Эти показатели существенно превышали соответствующие значения в ГС.

Исследование 56 изолятов *Kl. pneumoniae* выявило выраженную неоднородность механизмов резистентности. Ген SHV обнаружен в 100% изолятов, CTX-M-1 - в 70%, TEM - в 65%, NDM - в 50%, KPC - в 40%, OXA-48-like - в 30%, OXA-51-like - в 20%, OXA-40-like и OXA-23-like - по 10%; гены VIMи GES не выявлены. Одновременное наличие генов NDM и OXA-48 отмечено в 3,8% штаммов, KPC и OXA-48 - в 1,1%. Для неферментирующих Г-микроорганизмов ОГ также установлена выраженная полирезистентность. Среди 28 изолятов *A.baumannii* ген OXA-51-like выявлен в 100% случаев, OXA-40-like и OXA-23-like - в 75%, GES - в 45%. У 37 изолятов *P. aeruginosa* ген NDM обнаружен в 70% случаев, GES - в 45%; гены OXA-48-like и KPC не выявлены. Таким образом, спектр молекулярных механизмов резистентности различался в зависимости от вида возбудителя и включал β-лактамазы расширенного спектра и карбапенемазы различных классов.

1.2. Факторы риска развития ПРМ

Статистически значимыми факторами ПРМ являлись длительность СД более 10 лет (p=0,02), длительность язвенного анамнеза более 5 лет (p=0,001), HbA1c >6,8% (p=0,027), рецидив ТЯ в течение года (p=0,001), применение антибиотиков до госпитализации (p=0,006), глубина язвы до кости (p=0,001), III степень инфекционного поражения по WIfI (p=0,001), операции на стопе в анамнезе (p=0,001) и отсутствие наблюдения хирурга/подиатра (p=0,001). Наиболее значимой ассоциацией характеризовались рецидив язвы в течение года (ОШ=6,28) и отсутствие наблюдения хирурга/подиатра (ОШ=3,84).

2. Оценка эффективности ТБФТ ПРМ у больных с СДС

В исследование включены больные группы 1 с ТЯ СДС, осложненных ПРМ. Пациентам в 1-3 сутки госпитализации выполнены оперативные вмешательства на стопах: вскрытие, дренирование гнойного очага или ампутации в пределах стопы в зависимости от глубины поражения.

Пациенты разделены на две подгруппы. Подгруппа 1 - включена ТБФТ (n=104). Подгруппа 2 - не была включена ТБФТ (n=85).

Лечебная эффективность фаготерапии оценивали по следующим критериям: полное исчезновение всех субъективных и объективных клинических признаков острого воспаления; уменьшение клинических проявлений или отсутствие прогрессирования признаков острого воспаления по данным объективных исследований.

Микробиологическая эффективность оценивалась после завершения курса фаготерапии по следующим критериям: элиминация возбудителя – прекращение высева возбудителя из очага первичной локализации инфекции; снижение КОЕ в очаге инфекции штамма-мишени.

Методика местного применения БФ

За период 2018 – 2024 гг. в МНИИЭМ им. Г.Н. Габричевского были подобраны БФ к 104 изолятам ПРМ. В работе были использованы БФ производства АО «НПО «Микроген», зарегистрированные на территории РФ (табл. 1 и 2), а также БФ из коллекции НМЦ по изучению и идентификации бактериофагов ФБУН МНИИЭМ им. Г.Н. Габричевского.

Таблица 1 - БФ АО «НПО «Микроген»

Препарат	Регистрационный номер	Лекарственная форма
Пиобактериофаг поливалентный	ЛС-002031	раствор для приема внутрь, местного и наружного применения
Клебсифаг^{R}	ЛС-001361	
Бактериофаг *Pseudomonas aeruginosa* (синегнойный)	Р N001976/01	
Клебсиелл поливалентный очищенный	ЛС-001361	
Секстафаг^{R}	ЛС-001049	
Бактериофаг клебсиелл пневмонии очищенный	ЛС-001297	

Наиболее выраженный эффект отмечен в отношении *P.s aeruginosa*: в группе фаготерапии КОЕ снизилась с 8,78±0,4 до 4,60±0,4 lg КОЕ/мл, тогда как в ГС - с 8,40±0,5 до 7,60±0,46 lg КОЕ/мл ($p < 0,01$). При *Kl. pneumoniae* соответствующие значения составили 9,33±0,4 и 4,67±0,4 lg КОЕ/мл против 9,68±0,5 и 6,76±0,4 lg КОЕ/мл ($p < 0,05$). При инфекциях, вызванных *E. coli*, уровень обсеменённости снизился

с 6,54±0,2 до 1,78±0,4 lg КОЕ/мл в группе фаготерапии и с 8,30±0,4 до 6,41±0,3 lg КОЕ/мл в ГС (p <0,01) (табл.2).

Таблица 2 – БФ МНИЭМ им. Г.Н. Габричевского

Наименование БФ	N	N депонирования в GenBank
Pseudomonas phage	Ф 3	KY000082.1
Pseudomonas phage	Ф 2	KY000084.1
Pseudomonas phage	Ф 11	MK599315
Staphylococcus phage	Ф 7	KY000084.1
Staphylococcus phage	Ф 25	MK331931.1
Staphylococc usphage	Ф 19	MK331930.1
Acinetobacter phage	Ф 25	KY000079.1
Klebsiella pneumoniae phage	Ф 1	KY000081.1
Klebsiella pneumoniae phage	Ф 4	KY000080.1
Enterococcus faecalis phage	Ф 10	MK800154

Для *Proteus mirabilis* снижение составило с 8,02±0,4 до 1,44±0,4 lg КОЕ/мл против 6,97±0,4 до 4,52±0,3 lg КОЕ/мл соответственно (p<0,01); для *A. baumannii* - с 6,72±0,3 до 2,02±0,4 lg КОЕ/мл против 6,36±0,4 до 4,54±0,3 lg КОЕ/мл (p<0,05). Для *S. aureus* снижение также было статистически значимым: с 6,67±0,3 до 2,48±0,3 lg КОЕ/мл против 8,76±0,6 до 4,58±0,5 lg КОЕ/мл (p<0,05).

Таким образом, ТБФТ обеспечивала более выраженное снижение микробной обсеменённости раны по сравнению со стандартной терапией. Вместе с тем полной элиминации всех ПРМ достигнуть не удалось. Принципиальным ограничением метода явились невозможность подбора активного БФ к части ПРМ (в 27% случаев), лизогенный эффект (в 8% случаев). Кроме того, полный цикл подбора бактериофага занимал 6-8 суток, что ограничивает применение технологии в ургентной фазе инфекции и определяет целесообразность её преимущественного использования после стабилизации острого инфекционного процесса.

3. Оценка клинической эффективности НТАП для местного лечения ПРМ у больных с СДС

Целью исследования являлась оценка антимикробной активности НТАП в отношении ПРМ, пролиферативной активности фибробластов и течения раневого процесса при СДС. В экспериментальной части использовали ПРМ изоляты ESKAPE-патогенов, MRSA, энтерококков и *C.albicans* и музейные культуры *E.coli, K. pneumoniae, S.aureus, P.aeruginosa, Ent.faecalis, Ent.faecium, C.albicans,* Критерием антимикробной активности считали снижение роста не менее чем на 99,99% либо полное отсутствие роста через 24–48 ч.

3.1. Оценка влияния НТАП на ПРМ *in vitro*

Исследование музейных штаммов проводили при различных комбинациях расстояния (R) от сопла плазмотрона (10, 15 и 20 см) и продолжительности воздействия в 3 этапа. На первом этапе воздействие оказывалось на экспериментальные штаммы *P. aeruginosa* ATCC 10146, *Ent. faecalis* ATCC 29212, *Kl. pneumoniae* ATCC 700603, *E.coli* ATCC 10536 и *S.aureus* 906 эффективность воздействия достигала 99,9999. На втором этапе исследовали штаммы, выделенные из ТЯ СДС и характеризовавшиеся множественной лекарственной устойчивостью - *Kl. pneumoniae, P.aeruginosa, A.baumannii, E.coli, MRSA, Ent.faecalis, Ent. faecium* и *C.albicans*. НТАП сохраняла выраженную антимикробную активность 99,99–99,9999% и у ПРМ. На 3 этапе исследовали как ассоциации музейных штаммов, так и смеси клинических полирезистентных изолятов ESKAPE-патогенов, включая комбинации *K. pneumoniae + P. aeruginosa + A. baumannii, E. coli + MRSA, E. faecalis + E. faecium* и другие варианты. В отношении смеси музейных культур подавление жизнеспособности микроорганизмов достигало 99,9999%.

3.2. Влияние НТАП на фибробласты

В качестве основных показателей оценивали количество клеток (КК), целостность клеточных мембран (ЦКМ) и индекс пролиферации (ИП). Контрольное значение ИП составляло 1,35.

Наиболее выраженное повреждение клеток наблюдалось при расстоянии 10 см. При расстоянии 20 см ИП составлял 1,23, 0,84 и 0,88 соответственно. Наиболее благоприятный результат получен при рас-

стоянии 25 см и экспозиции 15 с: ИП составил 1,75, превысив контрольное значение.

Таким образом, максимальная антимикробная эффективность и максимальная безопасность для фибробластов не совпадали по режимам воздействия. Наиболее щадящим для клеточной культуры оказался режим 25 см/15 с, при котором отмечена стимуляция пролиферации.

3.3. Оценка факторов НТАП на течение раневого процесса

Для оценки клинического влияния НТАП проведено сравнительное проспективное исследование 60 пациентов с СДС+ПРМ. ОГ - 30 комплексное лечение с НТАП; ГС – 30, без НТАП.

Исходный уровень в ОГ составлял 6,4 (5,7–7,1) lg КОЕ/мл. Уже после однократной обработки он снижался до 4,2 (3,7–4,7) lg КОЕ/мл ($p<0,05$). На 3-и сутки - 3,1 (2,8–3,4) lg КОЕ/мл ($p<0,01$), на 6-е сутки - 2,0 (1,8–2,2) lg КОЕ/мл ($p<0,001$), а к 9-м суткам - 1,6 (1,4–1,8) lg КОЕ/мл ($p<0,001$). В ГС - снижения микробной нагрузки не отмечено: 5,7 (5,3–6,1) lg КОЕ/мл на 1-е сутки и 5,2 (4,5–5,9) lg КОЕ/мл на 9-е сутки (табл.3).

Таблица 3 - Динамика микробной обсеменённости раны при НТАП

Сут.	ГС (без НТАП, n=30)	ОГ (с НТАП, n=30)		P
		До обработки	После обработки	
1	5,7 (5,3–6,1)	6,4 (5,7–7,1)	4,2 (3,7–4,7)	<0,05
3	5,1 (4,4–5,8)	5,1 (4,7–5,5)	3,1 (2,8–3,4)	<0,01
6	5,0 (4,6–5,4)	4,0 (3,5–4,5)	2,0 (1,8–2,2)	<0,001
9	5,2 (4,5–5,9)	3,2 (2,8–3,6)	1,6 (1,4–1,8)	<0,001

Таким образом, уже после первой обработки НТАП обеспечивала снижение бактериальной нагрузки более чем на 2 lg КОЕ/мл, а к 9-м суткам - до 1,6 lg КОЕ/мл. На фоне НТАП отмечено более быстрое снижение лейкоцитоза. Исходные значения были сопоставимы: 17,6

(16,1–19,1) $\times 10^9$/л в группе НТАП и 16,9 (11,3–22,5) $\times 10^9$/л в группе контроля (p>0,05). На 3-и сутки уровень лейкоцитов составлял соответственно 11,6 (9,4–13,8) и 13,4 (11,6–15,2)×10^9/л (p<0,05), на 6-е сутки - 7,6 (6,2–9,0) и 9,7 (7,8–11,6)$\times 10^9$/л (p<0,05), на 9-е сутки - 6,4 (5,1–7,8) и 7,4 (5,7–9,1)$\times 10^9$/л (p<0,05).

Гистологическое исследование выполняли на 3-и, 6-е и 9-е сутки лечения. На фоне НТАП наблюдалась более быстрая перестройка морфологической структуры раны: уменьшалась доля тканевого детрита и фибриноидного набухания, увеличивались представленность кровеносных сосудов и доля фиброзной ткани. К 9-м суткам доля тканевого детрита в группе НТАП составляла 9,5% против 20,8% в контрольной группе; доля фибриноидного набухания - 3,3% против 8,0%; сосудистого компонента - 23,4% против 16,7%; фиброзной ткани - 39,3% против 27,8%. Одновременно доля лимфогистиоцитарной грануляционной ткани увеличивалась до 15,6%, против 14,5% в контрольной группе.

Таким образом, результаты экспериментального и клинического этапов исследования демонстрируют выраженную антимикробную активность НТАП в отношении широкого спектра микроорганизмов, включая ПРМ и их полимикробные ассоциации. В эксперименте эффективность воздействия на бактерии составляла преимущественно 99,99–99,9999.

4.Оценка клинической эффективности коррекции венозного кровотока у больных с СДС

4.1. Клиническая характеристика пациентов

В исследование включено 369 пациентов с СДС, осложнённым ТЯ II–III степени (WIFI) с признаками хронической венозной недостаточности (ХВН). ОГ составил 191 пациент, которым выполняли ЭВЛК БПВ с консервативной терапией Цитофлавином; ГС - 178 пациентов, получавших стандартное лечение без хирургической коррекции венозного кровотока. ЭВЛК выполняли под тумесцентной анестезией и УЗ-контролем; использовали лазерные системы с длиной волны 0,97 и 1,55 мкм, энергия составляла 80–120 Дж.

В ОГ WIFI II-III степень по инфекции выявлена у 61,7% пациентов, WIFI II-III ст. по глубине поражения - у 37,1%; в ГС - 62,4 и 31,4% соответственно. Клинические проявления ХВН: ортостатическая крурал-

гия выявлена у 51,3% больных ОГ и 67,9% ГС, судороги икроножных мышц - у 92,6 и 80,9% соответственно, гипостатическая экзема - у 70,1 и 55,0%. По данным УЗ-сканирования недостаточность клапанов БПВ выявлена у 63,9% пациентов ОГ и 63,4% ГС, МПВ - у 36,1 и 36,5% соответственно. III–IV ст. рефлюкса по Kistner зарегистрирована у 56,5% пациентов ОГ и 52,2% ГС.

4.2. Клиническая эффективность ЭВЛК

Улучшение состояния и удовлетворённость результатами лечения отметили 86,8% пациентов ОГ. Через 10–14 суток после вмешательства отмечено уменьшение клинических проявлений ХВН: частота варикозно-трансформированных вен снизилась со 100 до 15,2%, отёков - со 100 до 17,3%, ортостатической круралгии - с 68,0 до 16,8%, судорог икроножных мышц - с 80,9 до 50,3%, гипостатической экземы - с 55,1 до 22,0%; для всех указанных изменений $p<0,001$. Динамическое УЗ-исследование подтвердило существенную перестройку венозной гемодинамики после ЭВЛК. D БПВ уменьшился с 8,0±2,7 до 0,1±0,7 мм, Vmean - с 13,9±9,3 до 0,3±0,7 см/с, Vvol - с 0,16±0,17 до 0,02±0,1 л/мин. Одновременно в глубокой венозной системе отмечалось увеличение параметров кровотока. D БВ увеличился с 9,5±2,5 до 14,7±1,3 мм, а Vvol выросла с 0,85±0,7 до 1,67±1,2 л/мин, что соответствовало увеличению на 96,5% ($p<0,01$). В ПкВ Vvol увеличилась с 0,26±0,4 до 1,2±0,2 л/мин - на 361,5% ($p <0,001$).

Таким образом, хирургическая коррекция устраняла патологический рефлюкс по поверхностной венозной системе и сопровождалась перераспределением кровотока в глубокие вены, что сочеталось с регрессом клинических проявлений ХВН.

4.3. Влияние коррекции венозного кровотока на инфекционный процесс

Оценка микробиологической динамики показала уменьшение количества высеваемых микроорганизмов в ОГ с 234 до 64, то есть на 72,7%; в ГС - со 156 до 99, что соответствовало снижению на 36,5% ($p<0,01$). Наиболее выраженная динамика в ОГ отмечена для *S. aureus* с 66 до 12 высевов микроорганизмов, *Kl.pneumoniae* - с 56 до 11, *E. coli* - с 22 до 7 и *A. baumannii* - с 21 до 8. В ГС сохранялась более высокая частота выделения *Ent. faecalis* - 63 до лечения и 48 на 10-е сутки, а

также *S. aureus* - 32 и 14 соответственно. В ОГ также отмечено снижение ПРМ Г- ($p < 0,01$).

Полученные данные сопровождались изменением микробного пейзажа раны в сторону уменьшения бактериальной нагрузки и, соответственно, купирования инфекционно-воспалительного процесса. Выявленное уменьшение микробной обсеменённости следует рассматривать как результат комплексного лечения, включавшего коррекцию венозной гемодинамики и медикаментозную терапию.

4.4. Влияние комбинированного лечения на течение раневого процесса

Эффективность комбинированной терапии оценивали по трём основным временным критериям: очищению язвенного дефекта от гнойно-некротических тканей, снижению микробной обсеменённости до $\leq 10^3$ КОЕ/г и формированию грануляционной ткани. При ТЯ W-II степени сроки очищения раневого дефекта в ОГ составляли 5,9±0,4 сут, в ГС - 7,9±0,5 сут ($p<0,05$). При ТЯ W-III степени эти показатели составляли соответственно 6,7±0,7 и 12,2±0,8 сут ($p<0,01$). Снижение микробной обсеменённости до $\leq 10^3$ КОЕ/г достигалось при W-II через 8,1±0,4 сут в ОГ против 12,8±0,6 сут в ГС ($p<0,05$), при ТЯ W-III - через 9,8±0,3 против 15,2±0,5 сут ($p<0,01$). Формирование грануляционной ткани при W-II происходило через 7,0±0,6 сут в ОГ и 9,3±0,7 сут в ГС, при ТЯ W-III - через 9,6±0,4 и 10,9±0,6 сут соответственно ($p<0,05$). Наиболее выраженный эффект комбинированного подхода отмечен при W-III степени поражения. При данной глубине язвенного дефекта преимущество ОГ прослеживалось одновременно по срокам очищения раны, снижением микробной обсеменённости и формированием грануляционной ткани.

4.5. Метаболические эффекты терапии Цитофлавином

Для оценки метаболического компонента комплексного лечения исследовали показатели прооксидантно-антиоксидантного статуса. Исходная концентрация МДА составляла 14,46±2,84 мкмоль/л в ОГ и 14,75±2,58 мкмоль/л в ГС. Активность каталазы составляла соответственно 1,46±0,64 и 1,01±0,19 мкат/л. На фоне комплексного лечения с применением Цитофлавина концентрация МДА в ОГ достоверно снизилась с 14,46±2,84 до 6,98±1,35 мкмоль/л ($p<0,05$), то есть в 2,07 раза; снижение МДА зарегистрировано в 97% наблюдений. В ГС показатель

снизился с 14,75±2,58 до 11,32±1,8 мкмоль/л, или в 1,3 раза ($p<0,05$). Межгрупповая разница после лечения была статистически значимой. Активность каталазы в ОГ увеличилась с 1,46±0,64 до 2,77±0,71 мкат/л, то есть в 1,9 раза; повышение показателя отмечено у 94% пациентов ($p <0,05$). В ГС активность каталазы увеличилась с 1,01±0,19 до 1,41±0,3 мкат/л, или в 1,4 раза.

Средние показатели гликемического индекса: в ОГ уровень глюкозы снизился с 9,52±1,32 до 5,68±0,64 ммоль/л, что соответствовало снижению на 40% ($p <0,05$); в ГС - с 10,23±1,58 до 9,0±1,39 ммоль/л, или на 9%.

Таким образом, метаболический компонент комплексного лечения сопровождался снижением концентрации МДА в 2,07 раза и повышением активности каталазы в 1,9 раза в ОГ, нормализацией гликемии у 63% пациентов ОГ и снижением доз пероральных сахароснижающих препаратов и инсулина.

5. Алгоритм хирургического лечения СДС ПРМ+

Алгоритм включает следующие основные этапы: оценку компенсации сахарного диабета и метаболического статуса; микробиологическую диагностику с определением чувствительности возбудителей; оценку ангиоархитектоники конечности; базовую терапию и разгрузку поражённой конечности; ТБФТ, НТАП и антибиотикотерапию; коррекцию гемодинамических нарушений; хирургическую обработку очага инфекции с максимальным сохранением жизнеспособных тканей; последующее реконструктивно-пластическое лечение и реабилитацию.

Важным компонентом алгоритма являлась персонализация антимикробного лечения. После получения результатов бактериологического исследования применяли индивидуально подобранные БФ; местное лечение начинали после получения данных о чувствительности возбудителя и продолжали с динамическим микробиологическим контролем. При сохранении микробной обсеменённости курс фаготерапии продлевали, а при появлении фагорезистентных микроорганизмов осуществляли повторный подбор препарата.

НТАП применяли ежедневно в составе местного лечения. Хирургическое лечение строилось поэтапно. На первом этапе выполняли хирургическую обработку гнойно-некротического очага, при необходи-

мости сочетая её с коррекцией венозного кровотока. Второй этап предусматривал ранние реконструктивно-пластические вмешательства.

5.1. Результаты этапа хирургической обработки

Хирургическая обработка гнойно-некротического очага выполнена у всех 257 пациентов ОГ и у всех 250 пациентов ГС. Сроки первичной ХО статистически значимо между группами не различались (p=0,373). В первые сутки вмешательство выполнено у 112 (43,6%) пациентов ОГ и 124 (49,6%) пациентов ГС; на 2–3-и сутки - у 128 (49,8%) и 113 (45,2%) соответственно; на 4-е сутки и позднее - у 17 (6,6%) и 13 (5,2%).

Таблица 4 - Структура первичных хирургических вмешательств

Тип операции	ОГ, n=257 (%)	ГС, n=250 (%)	P
ХО в пределах мягких тканей стопы	96 (37,3)	78 (31,2)	0,145
ХО с экзартикуляцией различных пальцев и/или резекцией плюсневых костей	58 (22,6)	31 (12,4)	0,003
ХО с резекцией пяточной кости	11 (4,3)	21 (8,4)	0,056
Ампутация, экзартикуляция пальцев	38 (14,8)	60 (24,0)	0,009
Ампутация, экзартикуляция пальцев с резекцией плюсневой кости	19 (7,4)	21 (8,4)	0,674
Трансметатарзальная резекция и по Шарпу	35 (13,6)	39 (15,6)	0,528

Структура первичных хирургических вмешательств между группами различалась статистически значимо (χ^2=18,34; df=5; p=0,0025) (табл.4). Основное отличие заключалось в более частом применении ограниченных резекционных вмешательств и меньшей частоте изоли-

рованных ампутаций пальцев в ОГ. ХО с экзартикуляцией пальцев и/или резекцией плюсневых костей выполнена у 58 (22,6%) пациентов ОГ против 31 (12,4%) в ГС (p=0,003). Одновременно изолированная ампутация или экзартикуляция пальцев выполнялась реже - у 38 (14,8%) против 60 (24,0%) пациентов (p=0,009). Таким образом, хирургическая стратегия ОГ была ориентирована на ограничение объёма резекции при возможности сохранения функционально значимых структур стопы. Суммарная частота ампутационных вмешательств различного объёма составила 22,2% (57 пациентов) в ОГ и 32,4% (81 пациент) в ГС, то есть была ниже на 10,2 процентного пункта. Наиболее существенным клиническим результатом стало снижение потребности в повторных хирургических обработках. Повторные вмешательства потребовались у 102 (39,7%) из 257 пациентов ОГ и у 160 (64,0%) из 250 пациентов ГС. Абсолютное снижение частоты повторных ХО составило 24,3 %; различие было статистически значимым (χ^2=29,99; df=1; p <0,001).

Таблица 5 - Структура повторных хирургических вмешательств

Вариант повторной ХО	ОГ, n=102 (%)	ГС, n=160 (%)	P
Некрэктомия	37 (36,2)	59 (36,9)	0,922
ХО с некрэктомией в пределах мягких тканей стопы	16 (15,6)	31 (19,4)	0,448
ХО с экзартикуляцией различных пальцев и/или резекцией плюсневых костей	22 (21,6)	19 (11,8)	0,035
ХО с резекцией пяточной кости	16 (15,6)	31 (19,4)	0,448
Трансметатарзальная резекция и резекция по Шарпу	11 (10,8)	20 (12,5)	0,675

Общее распределение вариантов повторных операций статистически значимо не различалось (p=0,303). Достоверное различие выявлено только для ХО с экзартикуляцией пальцев и/или резекцией плюсневых костей: 21,6% против 11,8% (p=0,035). Следовательно, основной эффект разработанной стратегии заключался не в изменении всей структуры повторных вмешательств, а прежде всего в уменьшении их общей потребности.

Полученные результаты позволяют характеризовать хирургическую тактику ОГ как последовательную санацию инфекционно-некротического очага с максимальным сохранением жизнеспособных тканей и ограничением объёма резекционных вмешательств при наличии соответствующих анатомических и клинических условий.

5.2. Результаты реконструктивно-пластического этапа

Восстановительные операции выполнены у 186 (72,3%) пациентов ОГ и у 178 (71,2%) пациентов ГС. Частота выполнения реконструктивных вмешательств статистически значимо не различалась (p=0,803). При этом сроки выполнения восстановительных операций существенно различались. В первые 10 суток после госпитализации реконструктивное вмешательство выполнено у 83 (44,6%) пациентов ОГ и у 59 (33,2%) пациентов ГС (p=0,025). В интервале 10–14 суток показатели составили 31,7% и 27,0% соответственно (p=0,320), в период 15–19 суток - 17,2% и 20,2% (p=0,460). Более 20 суток реконструкции ожидали 12 (6,5%) пациентов ОГ и 35 (19,6%) пациентов ГС (p=0,001 по данным таблицы 6).

Таблица 6 - Сроки выполнения восстановительных операций

Сроки операции	ОГ, n = 186	ГС, n = 178	P
< 10 суток	83 (44,6%)	59 (33,2%)	0,025
10–14 сутки	59 (31,7%)	48 (27,0%)	0,320
15–19 сутки	32 (17,2%)	36 (20,2%)	0,460
> 20 суток	12 (6,5%)	35 (19,6%)	0,001

Таким образом, применение разработанного алгоритма сопровождалось смещением реконструктивного этапа в сторону более ранних сроков. Доля операций, выполненных в первые 10 суток, была выше

на 11,4 %, а доля пациентов, которым потребовалось более 20 суток подготовки, была ниже на 13,1%. Полученные данные отражают более быстрое формирование условий для реконструктивного закрытия раневого дефекта. Принципиальным результатом являлось не увеличение общей частоты реконструктивных операций, а изменение характера пластического закрытия дефектов. Пластика местными тканями выполнена у 47 (25,3%) пациентов ОГ против 28 (15,7%) ГС; АДП - у 26 (13,9%) и 44 (24,7%) соответственно.

Таблица 7 - Варианты восстановительных операций

Тип операции	ОГ (n=186)	ГС (n=178)	P
Аутодермопластика (АДП)	26 (13,9%)	44 (24,7%)	0,009
Наложение швов	38 (20,4%)	45 (25,3%)	0,269
Пластика местными тканями (ПМТ)	47 (25,3%)	28 (15,7%)	0,023
Пластика сформированным лоскутом	6 (3,2%)	3 (1,7%)	0,332
Комбинированная пластика	33 (17,7%)	29 (16,3%)	0,708
Ампутация пальца + швы	20 (10,8%)	18 (10,1%)	0,842
Экзартикуляция пальцев и резекция плюсневой кости + швы	16 (8,6%)	11 (6,2%)	0,340

ПМТ в ОГ применялась чаще, чем АДП (табл.7). Такая структура реконструктивных вмешательств соответствовала принципу максимального использования сохранённых местных тканевых ресурсов. В то же время по общей структуре восстановительных операций статистически значимых различий не выявлено (p=0,059), поэтому выявленные различия следует интерпретировать как изменение предпочтения отдельных методов, а не как доказанное изменение общей частоты реконструктивных вмешательств. Остаточные раневые дефекты, потребовавшие дополнительных пластических вмешательств, зарегистрированы у 33 (12,9%) пациентов ОГ и 37 (14,8%) ГС. Заживление вторичным натяжением отмечено соответственно у 51 (19,8%) и 42

(16,8%) пациентов. Высокие ампутации выполнены у 7 (2,7%) и 8 (3,2%) пациентов; статистически значимых различий по этому показателю не выявлено (p=0,777). Летальные исходы зарегистрированы у 6 (2,3%) пациентов ОГ и 7 (2,8%) ГС. Средняя продолжительность стационарного лечения составила 17,58±0,46 суток в ОГ и 22,25±0,58 суток в ГС; различие было статистически значимым (p <0,001). Таким образом, применение разработанного алгоритма сопровождалось сокращением длительности госпитализации на 4,67 суток, или на 21,0%.

Основным доказательным результатом являлось снижение частоты повторных хирургических вмешательств с 64,0% до 39,7% (абсолютное снижение 24,3 %; χ^2=29,99; df=1; p <0,001). Алгоритм способствовал более раннему выполнению реконструктивных вмешательств: в первые 10 суток они выполнялись у 44,6% пациентов ОГ против 33,2% ГС (p=0,025), тогда как доля операций, выполненных позднее 20 суток, составила 6,5% и 19,6% соответственно. Реконструктивная тактика ОГ характеризовалась более частым использованием ПМТ (25,3% против 15,7%) и меньшей частотой АДП (13,9% против 24,7%). Высокие ампутации выполнялись с сопоставимой частотой - 2,7% и 3,2% соответственно (p=0,777). Клиническая эффективность комплексного подхода проявлялась также сокращением средней продолжительности госпитализации с 22,25±0,58 до 17,58±0,46 суток (p <0,001), что соответствовало уменьшению длительности стационарного лечения на 21,0% и улучшению качества жизни.

6. Отдалённые результаты комбинированного лечения СДС

Проведена оценка ближайших и отдалённых результатов комбинированного лечения пациентов с ТЯ при СДС ПРМ+ с ХВН. В ОГ (n=191) - ЭВЛК и цитофлавин; в ГС (n=178) – стандартная терапия. Наблюдение осуществляли до лечения, на 10-е сутки, через 1, 3 и 6 месяцев; частоту рецидивов ТЯ оценивали в течение 1 года.

6.1. Динамика клинических проявлений ХВН.

В ОГ частота варикозно-трансформированных вен к 10-м суткам снизилась со 100% до 29%, то есть на 71% от исходного уровня (p <0,001); к 1-му месяцу показатель стабилизировался. Выраженность отёков нижних конечностей к 10-м суткам уменьшилась на 73% от исходного уровня (p <0,001), к 1-му месяцу - ещё на 8% (p=0,033), после чего дальнейшая динамика была минимальной. В ГС статистически

значимых изменений не выявлено. Частота ортостатической круралгии в ОГ уменьшилась примерно в 3 раза уже к 10-м суткам ($p < 0,001$) и сохранялась на достигнутом уровне к 1-му месяцу. В ГС к 6-му месяцу отмечено увеличение выраженности симптома на 12% ($p=0,042$). Частота судорог в икроножных мышцах в ОГ снизилась на 56% к 10-м суткам ($p < 0,001$), на 35% к 1-му месяцу ($p=0,003$), на 40% к 3-му месяцу ($p=0,001$) и на 60% к 6-му месяцу ($p < 0,001$). В ГС, напротив, к 6-му месяцу отмечено увеличение показателя на 22% ($p=0,017$). Проявления гипостатической экземы в ОГ уменьшились на 69% к 10-м суткам, на 62% к 1-му месяцу и на 50% к 3-му месяцу (во всех случаях $p < 0,001$) с последующей стабилизацией. В ГС отмечено прогрессирование симптома на 24% к 6-му месяцу ($p=0,012$).

Таким образом, коррекция патологического венозного рефлюкса сопровождалась выраженным и сохранявшимся в течение 6 месяцев уменьшением основных клинических проявлений ХВН.

6.2. Динамика венозной гемодинамики

В ОГ после ЭВЛК БПВ показатели диаметра (D), Vmean и Vvol в БПВ перестали определяться с первых суток, что соответствовало её полной облитерации и устранению патологического вертикального рефлюкса ($p < 0,001$). В ГС без коррекции поверхностного рефлюкса к 6-му месяцу D БПВ увеличился на 11% с 7,9±3,8 до 8,8±4,1 мм ($p < 0,05$), Vmean снизилась на 17% с 14,3±8,1 до 11,9±7,3 см/с ($p<0,05$), а Vvol увеличилась на 40% с 0,15±0,21 до 0,21±0,28 л/мин ($p<0,05$). В глубокой венозной системе ОГ после ЭВЛК БПВ отмечалась положительная динамика. В БВ D увеличился на 55% к 10-м суткам и на 71% к 6-му месяцу; Vmean возрастала соответственно на 25% и 12% относительно исходного уровня. Максимальное увеличение Vvol отмечено к 3-му месяцу - на 124%, а к 6-му месяцу показатель сохранялся на 114% выше исходного уровня ($p < 0,001$). В ПкВ ОГ к 6-му месяцу D увеличился на 29%, Vmean - на 32%, Vvol - на 85% относительно исходных значений (соответственно $p < 0,01$, $p < 0,01$ и $p < 0,001$). В ГС Vmean в БВ снизилась на 17%, Vvol - на 23%, а Vmean в ПкВ - на 16%; изменения свидетельствовали об отсутствии аналогичной положительной перестройки глубокого венозного кровотока.

Таким образом, устранение патологического поверхностного рефлюкса методом ЭВЛК сопровождалось стойкой перестройкой венозного

ной гемодинамики в течение 6 месяцев: облитерацией БПВ и увеличением скоростных и объёмных характеристик кровотока в глубоких венозных сегментах.

6.3. Динамика показателей МДА и каталазы

У пациентов ОГ исходная концентрация МДА составляла 14,46±2,84 мкмоль/л. На 10-е сутки после лечения показатель снизился до 6,98±1,35 мкмоль/л, то есть в 2,07 раза ($p < 0,05$). Через 1 месяц концентрация МДА оставалась ниже исходного уровня - 8,45±1,60 мкмоль/л ($p < 0,05$). К 6-му месяцу показатель увеличился до 11,02±2,10 мкмоль/л, однако не достиг исходного значения. В ГС исходный уровень МДА составлял 14,75±2,58 мкмоль/л и к 6-му месяцу увеличился до 16,20±2,90 мкмоль/л; статистически значимой внутригрупповой динамики не выявлено. На 10-е сутки и через 1 месяц концентрация МДА в ОГ была статистически значимо ниже, чем в ГС: 6,98±1,35 против 11,32±1,80 мкмоль/л и 8,45±1,60 против 12,10±2,00 мкмоль/л соответственно ($p<0,05$). К 6-му месяцу межгрупповое различие статистической значимости не достигало. Активность каталазы в ОГ увеличилась с 1,46±0,64 до 2,77±0,71 мкат/л к 10-м суткам, то есть в 1,9 раза ($p < 0,01$). Через 1 и 3 месяца показатель сохранялся на уровне 2,54±0,65 и 2,24±0,54 мкат/л соответственно. К 6-му месяцу активность снизилась до 1,37±0,31 мкат/л. В ГС активность каталазы увеличилась с 1,01±0,19 до 1,41±0,30 мкат/л на 10-е сутки, после чего постепенно снижалась до 0,88±0,15 мкат/л к 6-му месяцу.

Межгрупповые различия активности каталазы сохранялись на всех сроках наблюдения: на 10-е сутки - 2,77±0,71 против 1,41±0,30 мкат/л, через 1 месяц - 2,54±0,65 против 1,22±0,25 мкат/л, через 3 месяца - 2,24±0,54 против 0,93±0,16 мкат/л (во всех случаях $p<0,01$); через 6 месяцев - 1,37±0,31 против 0,88±0,15 мкат/л ($p<0,05$).

Таким образом, применение цитофлавина сопровождалось наиболее выраженной положительной динамикой показателей прооксидантно-антиоксидантного статуса в раннем и промежуточном периодах наблюдения. К 6-му месяцу различия по МДА нивелировались, тогда как различия активности каталазы сохранялись.

6.4. Динамика гликемического профиля.

В ОГ исходный показатель гликемического профиля составлял 9,52±1,32 ммоль/л и к 10-м суткам снизился до 5,68±0,64 ммоль/л, то

есть на 40% (p <0,05). Через 1 месяц показатель составлял 6,10±0,85 ммоль/л, через 3 месяца — 6,53±1,19 ммоль/л. К 6-му месяцу отмечено увеличение до 9,82±1,09 ммоль/л. В ГС исходный уровень составлял 10,23±1,58 ммоль/л; на 10-е сутки он снизился до 9,00±1,39 ммоль/л без статистически значимого отличия от исходного уровня. К 6-му месяцу показатель увеличился до 10,47±1,63 ммоль/л. Межгрупповые различия сохранялись на 10-е сутки, через 1 и 3 месяца: 5,68±0,64 против 9,00±1,39; 6,10±0,85 против 9,45±1,50; 6,53±1,19 против 10,07±1,58 ммоль/л соответственно (во всех случаях p<0,01). К 6-му месяцу статистически значимого различия не выявлено.

Полученная динамика свидетельствует о более благоприятном контроле показателей углеводного обмена в ОГ в первые 3 месяца после лечения. При этом эти изменения следует интерпретировать как результат комплексного лечения, а не как изолированный гипогликемический эффект цитофлавина.

6.5. Отдалённые результаты: рецидивы ТЯ

Наиболее значимым критерием отдалённой эффективности разработанного алгоритма являлась частота рецидивов ТЯ в течение первого года наблюдения. Анализ проводили в периоды 1–3, 3–6 месяцев и от 6 месяцев до 1 года (табл.8).

Таблица 8 - Частота рецидивов ТЯ в течение первого года

Период наблюдения	ОГ (комбинированный алгоритм, n = 191)	ГС (стандартная терапия, n = 178)	P
1–3 месяца, (%)	4 (2,1%)	5 (2,8%)	0,745
3–6 месяцев, (%)	24 (12,6%)	49 (27,5%)	0,001
6 мес. – 1г., (%)	53 (27,7%)	84 (47,2%)	0,001
Без рецидива	110 (57,6%)	40 (22,5%)	< ,001

Наиболее клинически значимым результатом стало снижение частоты рецидивов ТЯ в период 3–6 месяцев с 27,5% до 12,6% (p <0,001) и в течение первого года - с 47,2% до 27,7% (p=0,001). Доля пациентов без рецидива в течение года увеличилась с 22,5% до 57,6% (p <0,001).

Таким образом, комплексное воздействие на инфекционный процесс, венозную гемодинамику и метаболические нарушения обеспечивало не только более благоприятное течение раневого процесса в ближайшем периоде, но и снижение риска рецидива ТЯ в течение первого года наблюдения.

7. Организационно-методические аспекты оказания медицинской помощи пациентам с СДС+ПРМ

В рамках исследования проведён анализ медико-социальных характеристик пациентов, особенностей эндокринологического наблюдения, контроля углеводного обмена и обеспеченности средствами ортопедической разгрузки.

7.1. Медико-социальные особенности пациентов СДС ПРМ

В исследование включены 507 пациентов: 257 пациентов с верифицированной ПРМ+ и 250 пациентов ПРМ– (табл.9). При этом выявлены статистически значимые различия по социально-экономическим характеристикам.

Таблица 9 - Медико-социальная характеристика пациентов с СДС

Показатель	ПРМ+, n=257	ПРМ-, n=250	P
Трудоустроены	68 (26,5%)	92 (36,8%)	0,008
Среднее образование	142 (55,3%)	118 (47,2%)	0,045
Отсутствие близкого социального окружения	60 (23,3%)	42 (16,8%)	0,049
Женщины	155 (60,3%)	153 (61,2%)	0,841
Средний возраст, лет	50,6±1,8	49,8±1,6	0,123

Трудовая активность в группе ПРМ+ была ниже: трудоустроены 26,5% пациентов против 36,8% в группе ПРМ– (p=0,008). Среднее образование имели 55,3% и 47,2% пациентов соответственно (p=0,045). Отсутствие близкого социального окружения отмечено у 23,3% пациентов с ПРМ+ против 16,8% в группе ПРМ– (p=0,049).

Таким образом, наличие ПРМ сочеталось с менее благоприятным социальным профилем пациентов.

7.2. Организация эндокринологического наблюдения

Анализ организации амбулаторного наблюдения выявил существенные различия между группами (табл.10).

Таблица 10 – Эндокринологический контроль + HbA1c

Показатель	ПРМ+, n=257	ПРМ-, n=250	P
Регулярное наблюдение ≥1 раза в 3 мес.	80 (31,1%)	110 (44,0%)	0,003
Нет наблюдения у эндокринолога	68 (26,5%)	44 (17,6%)	0,037
HbA1c, %	8,9±1,4	7,6±1,1	<0,001
Декомпенсация HbA1c ≥7,5%	79,7%	67,6%	0,002
HbA1c <7,5%	51 (19,8%)	104 (41,6%)	<0,001

На фоне менее регулярного диспансерного наблюдения пациенты с ПРМ+ чаще нуждались в инсулинотерапии. Инсулин получали 77,8% пациентов против 66,4% в группе ПРМ– (p=0,003), интенсивная инсулинотерапия требовалась 68,5% и 52,0% соответственно (p<0,001). Различия сопровождались менее эффективным контролем углеводного обмена. Средний уровень HbA1c составил 8,9±1,4% в группе ПРМ+ против 7,6±1,1% в группе ПРМ– (p<0,001). Декомпенсация углеводного обмена при HbA1c≥7,5% выявлена у 79,7% и 67,6% пациентов соответственно (p=0,002). Целевой уровень HbA1c<7,5% достигнут только у 19,8% пациентов ПРМ+ против 41,6% пациентов ПРМ– (p<0,001).

Таким образом, у пациентов с ПРМ+ выявлено сочетание более тяжёлого метаболического профиля и менее регулярного эндокринологического сопровождения.

7.3. Обеспеченность средствами ортопедической разгрузки (СОР)

Оценка ортопедической помощи выявила недостаточную обеспеченность пациентов СОР. Из таблицы 11 видно, что индивидуальные ортопедические стельки получали 24,1% пациентов с ПРМ+ против 31,2% в группе ПРМ– (χ^2=3,86; p=0,049). По частоте применения специальной обуви, Total Contact Casting и пневмоортезов статистически значимых различий не выявлено. Полностью ортопедическая коррекция отсутствовала у 63,0% пациентов ПРМ+ и 55,6% пациентов ПРМ–; различие не достигло статистической значимости (p=0,077). Таким образом, более чем у половины пациентов обеих групп отсутствовал системный ортопедический компонент вторичной профилактики, при этом пациенты с ПРМ+ реже получали индивидуальные стельки.

Таблица 11 - Обеспеченность СОР

Вид помощи	ПРМ+, n=257	ПРМ-, n=250	P
Индивидуальные ортопедические стельки	62 (24,1%)	78 (31,2%)	0,049
Специальная обувь	12 (4,7%)	10 (4,0%)	0,740
TCC/Scotchcast	10 (3,9%)	9 (3,6%)	0,841
AirCast/пневмоортезы	11 (4,3%)	14 (5,6%)	0,578
Ортопедическая коррекция не проводилась	162 (63,0%)	139 (55,6%)	0,077

Полученные результаты свидетельствуют о необходимости стандартизации назначения СОР, повышения доступности ортопедической помощи в центрах диабетической стопы и включения оценки потребности в разгрузке в алгоритм первичного обследования.

7.4. Обоснование дифференцированной системы маршрутизации

Совокупность выявленных нарушений, таких как недостаточная регулярность эндокринологического наблюдения, неудовлетворительный метаболический контроль, социальная уязвимость и дефицит ортопедической помощи, показала необходимость перехода от унифицированной к дифференцированной трехуровневой системе маршрутизации.

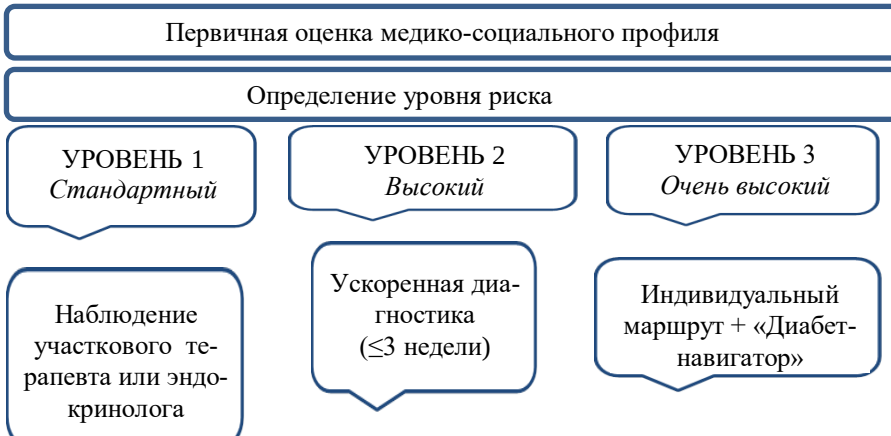
Разработанная модель основана на формализованной оценке медико-социального профиля пациента:

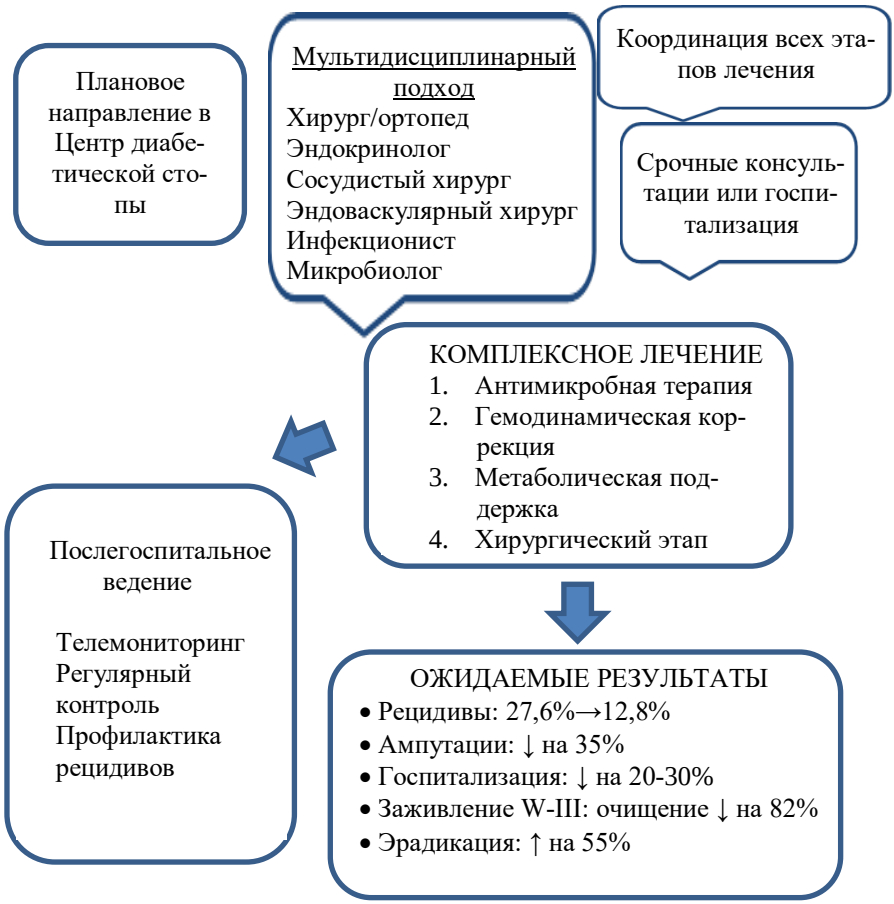
Уровень 1 - стандартный риск. К нему относятся социально адаптированные пациенты с компенсированным СД (HbA1c<7,5%) без признаков ПРМ и с регулярным эндокринологическим наблюдением. При язвенном дефекте предусматривается плановое направление в специализированный центр; допустимый срок ожидания консультации - до 14 рабочих дней.

Уровень 2 - высокий риск. Критериями являются наличие двух и более социальных факторов риска либо декомпенсация сахарного диабета при HbA1c≥8,5%. Пациент направляется в центр диабетической стопы для ускоренного мультидисциплинарного обследования с участием хирурга, эндокринолога и инфекциониста. Проводятся микробиологическое исследование с определением чувствительности к АБ и БФ, УЗ-сканирование сосудов нижних конечностей, оценка HbA1c и других метаболических показателей. При выявлении ПРМ и прогрессировании язвенного дефекта или неэффективности амбулаторного лечения пациент переводится на третий уровень.

Уровень 3 - очень высокий риск. Критериями являются сочетание социальной дезадаптации, рецидивирующего язвенного процесса и верифицированной ПРМ. Дополнительными основаниями служат глубокие язвы с поражением костных структур, флегмона, остеомиелит либо неэффективность лечения на предыдущем уровне. Для таких пациентов предусматривается обязательное назначение координатора - «диабет-навигатора». Приоритетно решается вопрос о госпитализации в специализированное отделение гнойной хирургии. Навигатор обеспечивает координацию специалистов, контроль выполнения рекомендаций, взаимодействие с социальными службами и обучение пациента самоконтролю (рис. 1).

Рисунок 1 - Трехуровневая система маршрутизации пациентов





7.5. Организация специализированной помощи

Разработанная организационная модель включает пять взаимосвязанных этапов:

1. деконтаминация (ПХО, НТАП и ТБФТ, АБ терапия);
2. коррекция венозной гемодинамики (ЭВЛК и др.);
3. метаболическая поддержка (курс цитофлавина);
4. хирургический (некрэктомия с реконструкцией);
5. реабилитация (нагрузка, СОР, метаболическая поддержка).

7.6. Послегоспитальное наблюдение и профилактика рецидивов

Разработанная модель предусматривает переход от эпизодического к активному послегоспитальному наблюдению. Основными объектами контроля являются метаболический статус, состояние периферического кровотока и микробиологический профиль.

HbA1c рекомендуется контролировать не реже одного раза в 3 месяца, состояние периферического кровотока с использованием УЗ-контроль - каждые 6 месяцев, микробиологический контроль - каждые 3 месяца. Для социально уязвимых пациентов предусматривается дистанционный мониторинг состояния раны с использованием фотофиксации и телемедицинских консультаций.

Вторичная профилактика включает компрессионную терапию при ХВН, обязательную ортопедическую разгрузку, использование индивидуальных стелек и специальной обуви, а также курсы метаболической поддержки.

Особая роль отводится «диабет-навигатору», который обеспечивает преемственность между стационарным и амбулаторным этапами, контролирует приверженность лечению и взаимодействует с социальными службами.

ВЫВОДЫ

1. Полирезистентная рецидивирующая раневая инфекция при СДС характеризуется полимикробным спектром с преобладанием грамотрицательных микроорганизмов (52,5% против 12,0% в группе сравнения; $p<0,001$). Формирование полирезистентной инфекции статистически значимо ассоциировано с рецидивированием язв (ОШ=6,28), отсутствием специализированного наблюдения (ОШ=3,84) и предшествующей антибиотикотерапией (ОШ=2,80).

2. Персонализированная бактериофаготерапия сопровождается снижением микробной обсеменённости и достижение полной эрадикации возбудителей у 68% больных. Эффективность метода ограничена отсутствием активного бактериофага в 27% случаев и развитием лизогенного эффекта в 8–10% случаев.

3. Экспериментально установлена высокая бактерицидная активность НТАП в отношении ESKAPE-патогенов и Candida albicans с эффективностью 99,99–100%. Определены дифференцированные режимы: бактерицидный (15 секунд на расстоянии 10 см) и репаративный

(25 см при той же экспозиции), что повышает индекс пролиферации фибробластов до 1,75.

4. Комбинированное применение ЭВЛК и метаболической терапии цитофлавином обеспечило статистически значимое превосходство над стандартным лечением: объёмная скорость кровотока в бедренной вене увеличилась на 96,5% ($p<0,01$), микробная обсеменённость снизилась на 72,7% ($p<0,01$). Метаболическая модуляция сопровождалась компенсацией оксидативного стресса (снижение МДА в 2,07 раза, повышение активности каталазы в 1,9 раза; $p<0,05$).

5. Разработанный алгоритм комплексного хирургического лечения статистически достоверно изменяет структуру тактики в пользу органосохраняющих вмешательств. Потребность в ПХО уменьшается с 64,0% до 39,7% ($p<0,001$). Средняя продолжительность госпитализации сокращается на 21,0% ($p<0,001$).

6. Разработанный алгоритм сопровождается статистически значимым улучшением отдалённых результатов. Частота рецидивов в критический период 3–6 месяцев снизилась с 27,5% до 12,6% ($p<0,001$), кумулятивная частота рецидивов за год наблюдения - с 47,2% до 27,7% ($p=0,001$), а доля пациентов с безрецидивным течением увеличилась с 22,5% до 57,6% ($p<0,001$).

7. Разработанная организационно-методическая модель преемственной помощи основывается на медико-социальных детерминантах, фрагментации эндокринологического наблюдения и дефиците ортопедической поддержки. Модель предусматривает дифференцированную трёхуровневую маршрутизацию, раннюю диагностику, мультидисциплинарное взаимодействие и проактивный послегоспитальный мониторинг.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. Для пациентов с синдромом диабетической стопы и риском полирезистентной инфекции рекомендуется проводить расширенное микробиологическое обследование при поступлении в стационар до начала антимикробной терапии, включающее посев раневого отделяемого с расширенной антибиотикограммой, ПЦР-диагностику и определение генетических маркеров антибиотикорезистентности.

2. При подтверждённой полирезистентной инфекции рекомендуется применение персонализированной бактериофаготерапии при установленной чувствительности возбудителя. Бактериофаги следует применять местно и перорально курсом 10–14 суток.

3. Для антимикробной деконтаминации ран рекомендуется использование НТАП в различных режимах в зависимости от фазы раневого процесса: бактерицидный режим (экспозиция 15 секунд на расстоянии 10 см, курс 10–14 ежедневных процедур) и репаративный режим (экспозиция 15 секунд на расстоянии 25 см).

4. Пациентам с СДС при наличии гемодинамически значимой хронической венозной недостаточности целесообразно включение ЭВЛК в комплексное лечение в сочетании с метаболической терапией цитофлавином (внутривенно 10 мл дважды в сутки 14 дней, затем per os 2 таблетки трижды в день 30 дней; повторные курсы 2 р/год).

5. Хирургическую тактику целесообразно основывать на реализации пяти этапов: антимикробная деконтаминация, коррекция венозного кровотока, метаболическая поддержка, органосохраняющие хирургические вмешательства и ранние реконструктивно-пластические операции.

6. На послегоспитальном этапе рекомендуется организация активного мониторинга для профилактики рецидивов трофических язв, включающего регулярный микробиологический контроль (ПЦР-диагностика каждые 3 месяца), оценку гликемического контроля (HbA1c каждые 3 месяца), мониторинг венозной гемодинамики (УЗ-сканирование каждые 3–6 месяцев), обязательную ортопедическую разгрузку и повторные курсы метаболической поддержки с учётом клинических показаний.

7. Для обеспечения преемственности и повышения эффективности медицинской помощи целесообразно внедрение дифференцированной трёхуровневой маршрутизации: первый уровень (стандартный риск), второй уровень (высокий риск), третий уровень (очень высокий риск) с координацией помощи персональным «диабет-навигатором», обеспечивающим преемственность между уровнями оказания помощи, контроль приверженности лечению и взаимодействие с социальными службами.

Список работ, опубликованных по теме диссертации:
Публикации в рецензируемых научных журналах

1. Маркевич, П.С. Роль препарата «Цитофлавин» в клинической практике. / П.С. Маркевич, С.Ю. Даниленко, А.В. Янкин, // Бюллетень ВСНЦ СО РАМН, 2010. – №3. – С. 109-112.
2. Маркевич, П.С. Приоритетные направления использования цитофлавина. / П.С. Маркевич, С.Ю. Даниленко, А.В. Янкин. // Вестник Бурятского государственного университета, 2010. – №12. – С.264-266.
3. Маркевич, П.С. Основные направления лечения синдрома диабетической стопы. / П.С. Маркевич, А.Н. Плеханов [и др.] // Бюллетень ВСНЦ СО РАМН, 2010. – №2(72). – С. 59-66.
4. Маркевич, П.С. Диагностика и лечение критической ишемии нижних конечностей у больных сахарным диабетом. / П.С. Маркевич, А.Н. Плеханов, Т.Л. Дашибалова [и др.] // Бюллетень ВСНЦ СО РАМН, 2010. – №3. – С. 55-59.
5. Маркевич, П.С. Диагностика синдрома диабетической стопы. / П.С. Маркевич, С.Ю. Даниленко, А.В. Янкин. // Вестник Бурятского государственного университета, 2010. – №12. – С.187-193.
6. Маркевич, П.С. Точки приложения цитофлавина на внутриклеточные биохимические процессы (обзор литературы). / П.С. Маркевич, А.Н. Плеханов, С.Ю. Даниленко // Бюллетень ВСНЦ СО РАМН, 2011. – №1(77). – С. 232-235.
7. Маркевич, П.С. Патогенез и классификация синдрома диабетической стопы. / П.С. Маркевич, А.Н. Плеханов [и др.] // Бюллетень ВСНЦ СО РАМН, 2011. – №4 (80). – С. 44-46
8. Маркевич,П.С.Современные методы диагностики синдрома диабетической стопы./ П.С. Маркевич, А.Н. Плеханов [и др.] // Бюллетень ВСНЦ СО РАМН, 2012. – №6(88). – С. 151-155.
9. Маркевич, П.С. Применение ангиобаллонопластики артерий с целью лечения синдрома диабетической стопы у пациентов в Республике Бурятия. / П.С. Маркевич, А.Н. Плеханов, С.Ю. Даниленко [и др.] // Бюллетень ВСНЦ СО РАМН, 2012. – №6(88). – С. 21-23.

10. Маркевич, П.С. Синдром диабетической стопы: современные подходы к лечению. / П.С. Маркевич, А.Н. Плеханов, С.Ю. Даниленко // Клиническая медицина, 2012. – №3. – С.19-22.
11. Маркевич, П.С. Синдром диабетической стопы: современные подходы к диагностике. / П.С. Маркевич, Л.Б. Маркевич, А.Н. Плеханов [и др.] // Клиническая медицина, 2014. – №5. – С.29-33.
12. Маркевич, П.С. Фармакотерапевтическая эффективность цитофлавина у больных с синдромом диабетической стопы. / П.С. Маркевич, Л.Б. Маркевич, А.Н. Плеханов [и др.] // Клиническая медицина, 2015. – №6. – С.67-72.
13. Маркевич, П.С. Многокомпонентная терапия синдрома диабетической стопы, осложненного трофическими язвами / П.С. Маркевич, Л.Б. Маркевич // Вестник БНЦ Сибирского отделения российской академии наук. 2015. – №1(17). – С.201-207.
14. Маркевич, П.С. Клинический опыт применения цитофлавина при синдроме диабетической стопы. / П.С. Маркевич, А.Н. Плеханов// Вестник Бурятского научного центра Сибирского отделения российской академии наук. 2017. – №1(25). – С.144-151.
15. Маркевич, П.С. Бактериофаги в условиях поглощающей антибиотикорезистентности. / П.С. Маркевич, А.В. Есипов, Л.В. Мишина [и др.] // Госпитальная медицина. Наука и практика. 2018. – №1(2). – С.39-42.
16. Маркевич, П.С. Применение ультрафиолетового излучения в современной медицине. / П.С. Маркевич, А.В. Есипов, А.В. Алехнович А.В. [и др.] // Военно-медицинский журнал. 2019 –№3. – С.39-42.
17. Маркевич, П.С. Опыт применения аппарата для неинвазивного облучения крови ультрафиолетовым излучением «ЭКОСВЕТ-1» в комплексном лечении гнойно-воспалительных заболеваний мягких тканей. / П.С. Маркевич, А.В. Есипов, А.В. Алехнович А.В. [и др.] // Военно-медицинский журнал. 2019 –Т. 340. - №7. – С.80-81
18. Маркевич, П.С. Роль биопленок в патогенезе катетер-ассоциированных инфекций мочевыводящих путей. / П.С. Маркевич, А.В. Есипов, А.Е. Зайцев [и др.] // Госпитальная медицина. Наука и практика. 2021. – №4(1). – С.26-31.
19. Маркевич, П.С. Современные представления о роли биопленок в патогенезе хронических инфекционных заболеваний. / П.С. Маркевич,

А.В. Есипов, А.В. Алехнович А.В. [и др.] // Военно-медицинский журнал. 2021 –№5. – С.63-68.
20. Маркевич, П.С. Эндовенозная лазерная коагуляция в комплексной терапии больных с трофическими язвами венозной этиологии при синдроме диабетической стопы. / П.С. Маркевич, А.В. Есипов, А.Н. Забродский [и др.] // Лазерная медицина. Наука и практика. 2021. – №Т.25/№3S. – С.24.
21. Маркевич, П.С. Антибиотикорезистентность микроорганизмов и возможные пути ее преодоления (Обзор литературы). / П.С. Маркевич, А.В. Есипов, А.В. Алехнович А.В., А.В. Алешкин и др. // Военно-медицинский журнал. 2023 – №6. – С.39-44.
22. Маркевич, П.С. Актуальные проблемы диагностики синдрома диабетической стопы. / П.С. Маркевич, А.В. Есипов, А.В., Алехнович [и др.] // Вестник Национального медико-хирургического Центра им. Н.И. Пирогова. 2023–Т.18–№2–С.115-120.
23. Маркевич, П.С. Профилактика гнойных инфекций, связанных с оказанием медицинской помощи с применением низкотемпературной аргоновой плазмы. / А.В. Загайнова, А.Б. Земляной, П.С. Маркевич [и др.] // Вестник Национального медико-хирургического центра им. Н.И. Пирогова, Т19, № 4, 2024. С 51-57.
24. Маркевич, П.С. Влияние низкотемпературной аргоновой плазмы на жизнеспособность и пролиферацию фибробластов in vitro. / П.С. Маркевич, Н.В. Боровкова, Т.А. Зеленина [и др.] // Вестник Национального медико-хирургического центра им. Н.И. Пирогова, Т19, № 4, 2024. С 51-57.
25. Маркевич, П.С. Персонализированная фаготерапия в лечении инфекций, связанных с оказанием медицинской помощи, вызванных возбудителями с множественной лекарственной устойчивостью. / Алешкин А.В., Киселева И.А., П.С. Маркевич [и др.] // Инфекционные болезни. – 2024. – Т.22. – С. 76-85.
26. Маркевич, П.С. Низкотемпературная аргоновая плазма: от биофизических основ к практическому применению в клинической медицине. / А. Б. Земляной, М. А. Евсеев, П. С. Маркевич [и др.] // Московский хирургический журнал. – 2025. – № 3. – С. 178-189.
27. Маркевич, П.С. Организационно-методические аспекты оказания медицинской помощи пациентам с нейропатической формой синдрома

диабетической стопы и полирезистентной раневой инфекцией (Часть 1) / П.С. Маркевич, А.В. Есипов, В.В. Абушинов [и др.] // Медицинский вестник МВД. Москва, 2026. №1.

Публикации в других изданиях

28. Маркевич, П.С. Диагностика и лечение критической ишемии нижних конечностей у больных сахарным диабетом/ П.С. Маркевич, А.Н. Плеханов [и др.] // МЭС ЗАСАЛ, 2011. – №13. – С.177-180.
29. Маркевич, П.С. Синдром диабетической стопы. Актуальные вопросы диагностики на современном этапе. / П.С. Маркевич, Л.Б. Маркевич, В.А. Мусаилов [и др.] // Сборник статей XXXXIX научно-практической конференции Филиала №1 ФГБУ «3 ЦВКГ им. А.А. Вишневского Минобороны России», 2017. – С.180-182.
30. Маркевич, П.С. Первичные подходы к лечению синдрома диабетической стопы. / П.С. Маркевич, В.А. Мусаилов, В.А. Потапов // Сборник статей 50 научно-практической конференции Филиала №1 ФГБУ «3 ЦВКГ им. А.А. Вишневского Минобороны России». – 2018. – С.94-96.
31. Маркевич, П.С. Пути улучшения результатов лечения огнестрельных и минно-взрывных ранений с полирезистентной раневой инфекцией. / П.С. Маркевич, А.М. Кисленко, А.Е. Зайцев //Сборник научных трудов 4 Международного конгресса «Раны и раневые инфекции с конференцией проблемы анестезии и интенсивной терапии раневых инфекций», посвященного 45-летию ран и раневых инфекций, 30-летию памяти жертв землетрясения в Спитаке (Армения, 1988). – 2018.– С.60-62.
32. Маркевич, П.С. Выбор метода лимфатической терапии в клинической практике. / Шишло В.К., П.С. Маркевич, А.Б. Лазарев // Сборник статей 51 научно-практической конференции Филиала №1 ФГБУ «3 ЦВКГ им. А.А. Вишневского МО РФ». – 2019. – С.221-223.
33. Маркевич, П.С. Синдром диабетической стопы. Актуальные подходы к лечению. / П.С. Маркевич, В.А. Мусаилов [и др.] // Сборник статей 51 научно-практической конференции Филиала №1 ФГБУ «3 ЦВКГ им. А.А. Вишневского МО РФ». – 2019. – С.225-232.
34. Маркевич, П.С. Персонализация бактериофаговой терапии (Контроль и профилактика инфекций, связанных с оказанием медицинской

помощи (ИСМП-2024) / И.А Киселева, А.В. Алешкин, П.С. Маркевич [и др.] // Сборник тезисов XII конгресса с международным участием, Москва, 28–29 ноября 2024 года. – Москва: Центральный научно-исследовательский институт эпидемиологии Роспотребнадзора, 2024. – С. 64-65. – EDN JOZGGI.
35. Маркевич, П.С. Особенности резистентности микроорганизмов, выделенных из ран пациентов с тяжелой комбинированной травмой. / А.В. Есипов, А.В. Алехнович, П.С. Маркевич и др. // Сборник тезисов съезда Федерации анестезиологов и реаниматологов. Санкт-Петербург, 2024. С. 78-79.
36. Маркевич, П.С. Опыт персонализированного подбора бактериофагов в комплексной терапии ИСМП у пациентов с огнестрельными и ожоговыми ранениями. / Е.С. Зубкова, А.В., Алешкин, П.С. Маркевич [и др.] // Материалы XXVII международного конгресса МАК-МАХ по антимикробной терапии и клинической микробиологии, г. Москва, 28-30 мая 2025 г.
37. Маркевич, П.С. Персонализированный подбор бактериофагов в комплексной терапии ESKAPE-патогенов у пациентов с огнестрельными и ожоговыми ранениями. / Е.С. Зубкова, И.А. Киселева, П.С. Маркевич [и др.] // Сборник тезисов V Ежегодной конференции по инфекционным болезням «ПОКРОВСКИЕ ЧТЕНИЯ». Москва, 2025. С. 34.
38. Маркевич, П.С. Апробация алгоритма фаготерапии у пациентов с ранениями, полученными в ходе СВО. / Е.С. Зубкова, И.А. Киселева, П.С. Маркевич [и др.] // Сборник тезисов XIII Конгресс с международным участием «Контроль и профилактика ИСМП-2025». Москва, 2025. С. 31.
39. Маркевич, П.С. Персонализированный подбор бактериофагов в комплексной терапии ИСМП. / Алехнович А.В., Тутельян В.Г., П.С. Маркевич [и др.] // Сборник тезисов XII Международная конференция молодых ученых: молекулярных биологов [и др.] Новосибирск, Наукоград Кольцово, 23-26 сентября 2025 г. - АНО «Инновационный центр Кольцово», 2025, - С. 620.

Свидетельства о регистрации интеллектуальной собственности:

40. Патент на изобретение №2012133080 от 01.08.2012 г. «Способ многокомпонентной терапии при синдроме диабетической стопы» П. С. Маркевич, А. Н. Плеханов, С. Ю. Даниленко
41. Патент на изобретение №2021113593 от 03.10.2022 г. «Способ комбинированного лечения трофических язв с мультирезистентной микрофлорой при синдроме диабетической стопы» А.В. Есипов, А.В. Алехнович, П.С. Маркевич, А.В. Алешкин [и др.]

Список сокращений:
СДС – синдром диабетической стопы
ТЯ – трофические язвы
Г+ – грамположительный
Г- – грамотрицательный
ПРМ – полирезистентная микрофлора
НТАП – низкотемпературная аргоновая плазма
ТБФТ – таргетная бактериофаготерапия
ЭВЛК – эндовенозная лазерная коагуляция
Vmean – средняя линейная скорость кровотока
Vvol – средняя объемная скорость кровотока
МДА – малоновый диальдегид
АДП – аутодермопластика
ПМТ – пластика местными тканями
ТБК – тиобарбитуровая кислота
БПВ – большая подкожная вена
БВ – бедренная вена
МПВ – малая подкожная вена
ПкВ – подколенная вена
СОР – средства ортопедической разгрузки
КК – количество клеток